



IQWiG-Berichte – Nr. 849

**Andexanet alfa  
(akute schwere Blutungen) –  
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

**Dossierbewertung**

Auftrag: A19-76  
Version: 1.0  
Stand: 28.11.2019

# Impressum

**Herausgeber:**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

**Thema:**

Andexanet alfa (akute schwere Blutungen) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

**Auftraggeber:**

Gemeinsamer Bundesausschuss

**Datum des Auftrags:**

30.08.2019

**Interne Auftragsnummer:**

A19-76

**Anschrift des Herausgebers:**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen  
Im Mediapark 8  
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: [berichte@iqwig.de](mailto:berichte@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

**ISSN: 1864-2500**

**Medizinisch-fachliche Beratung:**

- Helmut Ostermann, Klinikum der Universität München, München

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

**An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG:**

- Anke Penno
- Gertrud Egger
- Charlotte Guddat
- Marco Knellingen
- Stefan Kobza
- Sonja Schiller
- Ulrike Seay
- Volker Vervölgyi

**Schlagwörter:** Andexanet alfa, Hämorrhagie, Nutzenbewertung

**Keywords:** Andexanet alfa, Hemorrhage, Benefit Assessment

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>v</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>vi</b>
<b>1 Hintergrund</b> .....	<b>1</b>
<b>1.1 Verlauf des Projekts</b> .....	<b>1</b>
<b>1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung</b> .....	<b>1</b>
<b>1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments</b> .....	<b>2</b>
<b>2 Nutzenbewertung</b> .....	<b>3</b>
<b>2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung</b> .....	<b>3</b>
<b>2.2 Fragestellung</b> .....	<b>6</b>
<b>2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool</b> .....	<b>6</b>
<b>2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen</b> .....	<b>10</b>
<b>2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens</b> .....	<b>10</b>
<b>2.6 Liste der eingeschlossenen Studien</b> .....	<b>11</b>
<b>2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers</b> .....	<b>12</b>
2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 A, Abschnitt 3.1).....	12
2.7.2 Kommentar zu Fragestellung / Einschlusskriterien (Modul 4 A) .....	12
2.7.3 Kommentar zur Informationsbeschaffung (Modul 4 A) .....	13
2.7.3.1 Methodik der Informationsbeschaffung .....	13
2.7.3.2 Studienpool .....	15
2.7.4 Kommentar zu Ergebnissen randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Modul 4 A) .....	15
2.7.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien (Modul 4 A) .....	15
2.7.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien (Modul 4 A) .....	16
2.7.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen (Modul 4 A).....	16
2.7.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens (Modul 4 A).....	16
2.7.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise.....	16
2.7.8.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht .....	16

2.7.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte (Modul 4 A) .....	17
2.7.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche .....	17
2.7.9.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen .....	17
2.7.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen ....	17
2.7.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten .....	17
<b>3</b>	<b>Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie .....</b>	<b>18</b>
<b>3.1</b>	<b>Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2) .....</b>	<b>18</b>
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	18
3.1.2	Therapeutischer Bedarf .....	18
3.1.3	Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	18
3.1.4	Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	20
<b>3.2</b>	<b>Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3).....</b>	<b>20</b>
3.2.1	Behandlungsdauer .....	21
3.2.2	Verbrauch .....	21
3.2.3	Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	21
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	22
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	22
3.2.6	Versorgungsanteile .....	22
<b>3.3</b>	<b>Konsequenzen für die Bewertung.....</b>	<b>22</b>
<b>4</b>	<b>Zusammenfassung der Dossierbewertung.....</b>	<b>23</b>
<b>4.1</b>	<b>Zugelassene Anwendungsgebiete.....</b>	<b>23</b>
<b>4.2</b>	<b>Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie .....</b>	<b>23</b>
<b>4.3</b>	<b>Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....</b>	<b>24</b>
<b>4.4</b>	<b>Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....</b>	<b>25</b>
<b>4.5</b>	<b>Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....</b>	<b>25</b>
<b>5</b>	<b>Literatur .....</b>	<b>30</b>
	<b>Anhang A – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen).....</b>	<b>33</b>

## Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments .....	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Andexanet alfa .....	3
Tabelle 3: Andexanet alfa – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	5
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Andexanet alfa .....	6
Tabelle 5: Andexanet alfa – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	10
Tabelle 6: Andexanet alfa – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	23
Tabelle 7: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	24
Tabelle 8: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bzw. Patient .....	25

### Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
DRG	Diagnosis-related Group (diagnosebezogene Fallgruppe)
FXa	Faktor Xa
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
ICD-9-CM	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 9, Clinical Modification (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 9. Revision, Klinische Modifikation)
ICD-10-GM	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10, German Modification (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Deutsche Modifikation)
InGef	Institut für angewandte Gesundheitsforschung Berlin
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
PZN	Pharmazentralnummer
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch

## **1 Hintergrund**

### **1.1 Verlauf des Projekts**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Andexanet alfa gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 30.08.2019 übermittelt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

### **1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung**

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)).

### 1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 5 Kapitel plus Anhang. In Kapitel 2 bis 4 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

<b>Kapitel 2 – Nutzenbewertung</b>	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung</li> </ul>
Abschnitte 2.2 bis 2.6	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail</li> <li>▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht</li> </ul>
Abschnitt 2.7	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie)</li> <li>▪ Modul 4 (Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)</li> </ul>
<b>Kapitel 3 – Kosten der Therapie</b>	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)</li> <li>▪ Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)</li> </ul>
Abschnitt 3.3	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung</li> </ul>
<b>Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung</b>	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Abs. 1 AM-NutzenV [1]</li> </ul>
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Kommentierung der Angaben im Dossier des pU werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]).

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

## 2 Nutzenbewertung

### 2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

#### Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Andexanet alfa gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 30.08.2019 übermittelt.

#### Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Andexanet alfa im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten, die mit einem direkten Faktor-Xa(FXa)-Inhibitor (Apixaban oder Rivaroxaban) behandelt werden, wenn aufgrund lebensbedrohlicher oder nicht beherrschbarer Blutungen eine Aufhebung der Antikoagulation erforderlich ist.

Gemäß der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung der Nutzenbewertung.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Andexanet alfa

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
1	Erwachsene, die mit einem direkten FXa-Inhibitor (Apixaban oder Rivaroxaban) behandelt werden und bei denen aufgrund lebensbedrohlicher oder nicht beherrschbarer Blutungen eine Aufhebung der Antikoagulation erforderlich ist	eine optimierte Standardtherapie <sup>b</sup> der lebensbedrohlichen oder nicht beherrschbaren Blutungen

a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.  
b: Die Standardtherapie kann z. B. Blutprodukte, Flüssigkeitssubstitution, Plasmaexpander oder Prothrombinkonzentrate umfassen.  
FXa: Faktor Xa; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss

Der pU folgt der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

#### Ergebnisse

##### *Studienpool des pU*

Der pU identifiziert keine randomisierten kontrollierten Studien (RCT) zum direkten Vergleich oder zum adjustierten indirekten Vergleich von Andexanet alfa gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Da keine direkt vergleichenden Daten vorliegen, legt der pU im Abschnitt „Weitere Untersuchungen“ Ergebnisse einzelner Arme aus verschiedenen Studien vor.

Der pU legt zu Andexanet alfa die 1-armige multizentrische Zulassungsstudie ANNEXA-4 vor. In die Studie wurden 352 erwachsene Patientinnen und Patienten unter einer Behandlung mit einem FXa-Inhibitor (Apixaban, Rivaroxaban, Edoxaban, Enoxaparin) eingeschlossen. Patientinnen und Patienten mussten unter einer akuten schweren Blutung leiden und eine Aufhebung der Antikoagulation musste erforderlich sein. Die Behandlung mit Andexanet alfa zur Blutstillung erfolgte zulassungskonform mit einer initialen intravenösen Bolusgabe und anschließender intravenöser Dauerinfusion in 2 verschiedenen Dosierschemata jeweils abhängig von der letzten Dosis und dem Zeitpunkt der letzten Einnahme des FXa-Inhibitors.

Der vom pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie eingeschlossene Studienpool umfasst 18 prospektive und retrospektive Beobachtungsstudien. In allen Studien wurden Patientinnen und Patienten untersucht, bei denen unter einer medikamentösen Antikoagulationstherapie Blutungen auftraten. In der kleinsten Studie wurden 13, in der größten (Register-)Studie 1776 Patienten eingeschlossen und für wenige Tage bis mehrere Monate nachbeobachtet. In allen Studien konnten zur Blutstillung Prothrombinkonzentrate verabreicht werden, weitere Maßnahmen umfassten z. B. die Gabe von Transfusionen verschiedener Blutprodukte (Thrombozyten, Erythrozyten, Plasma), von Gerinnungsfaktor-VII-Präparaten, Tranexamsäure, Fibrinogenkonzentraten oder Vitamin K.

### ***Vorgehen des pU***

Der pU stellt die Ergebnisse der ANNEXA-4-Studie den Ergebnissen aus den Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie deskriptiv gegenüber. Der pU präsentiert keine Effektschätzungen für den Vergleich der Intervention mit der Vergleichstherapie und zieht die identifizierten Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie aufgrund methodischer Unterschiede nicht für die Ableitung eines Zusatznutzens heran. Konkret begründet er dies beispielsweise mit methodischen Unterschieden in der Erhebung für die Endpunkte Erreichen einer effektiven Hämostase und Auftreten erneuter Blutungen bzw. mit heterogenen Ergebnissen – potenziell verursacht durch die bezüglich Ort und Schwere der Blutungen bzw. Vorerkrankungen unterschiedlichen Patientenpopulationen – für den Endpunkt 30-Tage-Mortalität.

### ***Kein Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie möglich***

Das Vorgehen des pU, die Studien der Vergleichstherapie nicht zur Ableitung des Zusatznutzens heranzuziehen, ist sachgerecht. Ein wichtiger Grund, der gegen einen Vergleich der Ergebnisse der einzelnen Studien spricht, ist, dass Endpunkte zwischen den Studien deutlich unterschiedlich operationalisiert wurden. Ein anschauliches Beispiel dafür ist der Endpunkt Auftreten von erneuten Blutungen. In der Interventionsstudie ANNEXA-4 wurden für diesen Endpunkt nur Patientinnen und Patienten berücksichtigt, die anfänglich eine gute oder sehr gute Hämostase zeigten, und bei denen innerhalb von 24 Stunden eine erneute Blutung an derselben anatomischen Stelle auftrat. Abweichend dazu wurden in den Studien der Vergleichstherapie jeweils die Gesamtpopulation der Patientinnen und Patienten mit erneuten Blutungen berichtet – unabhängig von der anfänglichen Hämostase oder einer Einschränkung auf dieselbe

anatomische Stelle –, wobei der Erhebungszeitraum jeweils mindestens 48 Stunden betrug. Dies macht einen Vergleich der aufgetretenen Ereignisse inhaltlich sinnlos.

**Zusatznutzen derzeit nicht belegt**

Die derzeit verfügbaren Daten sind, wie oben beschrieben, nicht geeignet einen Zusatznutzen von Andexanet alfa gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie – einer optimierten Standardtherapie – zu belegen. Eine in diesem Jahr gestartete internationale RCT des pU (18-513) vergleicht eine Behandlung mit Andexanet alfa gegenüber der derzeit üblichen Standardversorgung bei Patientinnen und Patienten, die mit einem direkten FXa-Inhibitor behandelt werden und intrakranielle Blutungen erleiden. Diese Studie war Auflage der europäischen Zulassungsbehörde zur bedingten Zulassung von Andexanet alfa und wird voraussichtlich 2023 abgeschlossen sein.

**Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des Wirkstoffs Andexanet alfa im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Andexanet alfa.

Tabelle 3: Andexanet alfa – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene, die mit einem direkten FXa-Inhibitor (Apixaban oder Rivaroxaban) behandelt werden und bei denen aufgrund lebensbedrohlicher oder nicht beherrschbarer Blutungen eine Aufhebung der Antikoagulation erforderlich ist	eine optimierte Standardtherapie <sup>b</sup> der lebensbedrohlichen oder nicht beherrschbaren Blutungen	Zusatznutzen nicht belegt
a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b: Die Standardtherapie kann z. B. Blutprodukte, Flüssigkeitssubstitution, Plasmaexpander oder Prothrombinkonzentrate umfassen. FXa: Faktor Xa; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

## 2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Andexanet alfa im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten, die mit einem direkten Faktor-Xa(FXa)-Inhibitor (Apixaban oder Rivaroxaban) behandelt werden, wenn aufgrund lebensbedrohlicher oder nicht beherrschbarer Blutungen eine Aufhebung der Antikoagulation erforderlich ist.

Gemäß der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt sich die in Tabelle 4 dargestellte Fragestellung der Nutzenbewertung.

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Andexanet alfa

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
1	Erwachsene, die mit einem direkten FXa-Inhibitor (Apixaban oder Rivaroxaban) behandelt werden und bei denen aufgrund lebensbedrohlicher oder nicht beherrschbarer Blutungen eine Aufhebung der Antikoagulation erforderlich ist	eine optimierte Standardtherapie <sup>b</sup> der lebensbedrohlichen oder nicht beherrschbaren Blutungen

a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.  
b: Die Standardtherapie kann z. B. Blutprodukte, Flüssigkeitssubstitution, Plasmaexpander oder Prothrombinkonzentrate umfassen.  
FXa: Faktor Xa; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss

Der pU folgt der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

## 2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienlisten zu Andexanet alfa (Stand zum 18.07.2019)
- bibliografische Recherche zu Andexanet alfa (letzte Suche am 12.07.2019)
- Suche in Studienregistern zu Andexanet alfa (letzte Suche am 10.07.2019)
- bibliografische Recherche zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 12.07.2019)
- Suche in Studienregistern zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 08.07.2019)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Andexanet alfa (letzte Suche am 11.09.2019)

Der pU identifiziert keine randomisierten kontrollierten Studien (RCT) zum direkten Vergleich oder zum adjustierten indirekten Vergleich von Andexanet alfa gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

In Übereinstimmung mit dem pU wurden durch die Überprüfung des Studienpools keine RCTs mit verfügbaren Ergebnissen identifiziert, die einen direkten Vergleich oder einen adjustierten indirekten Vergleich über einen gemeinsamen Brückenkomparator gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglichen. Für die derzeit laufende RCT 18-513 des pU im Anwendungsgebiet sind noch keine Ergebnisse verfügbar [3,4].

Da keine direkt vergleichenden Daten vorliegen, legt der pU im Abschnitt „Weitere Untersuchungen“ Ergebnisse einzelner Arme aus verschiedenen Studien vor. Für Andexanet alfa ist dies die 1-armige Zulassungsstudie ANNEXA-4 [5]. Weiterhin identifiziert der pU 18 Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie [6-23]. Die vom pU vorgelegten Daten eignen sich nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens von Andexanet alfa. Dies wird im Folgenden begründet. Dazu werden zunächst die vom pU berücksichtigten Daten und sein Vorgehen beschrieben. Danach wird erläutert, weshalb sich aus den vorgelegten Daten keine Aussagen zum Zusatznutzen von Andexanet alfa im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ableiten lassen.

### **Vom pU vorgelegte Daten**

Die vom pU vorgelegten Studien sind im Folgenden nur kurz und für die Vergleichstherapie nur zusammenfassend beschrieben. Eine ausführliche Darstellung findet sich in Modul 4 des pU.

#### ***Studie zu Andexanet alfa***

Der pU legt zu Andexanet alfa die 1-armige multizentrische Zulassungsstudie ANNEXA-4 vor. In die Studie wurden 352 erwachsene Patientinnen und Patienten unter einer Behandlung mit einem FXa-Inhibitor (Apixaban, Rivaroxaban, Edoxaban, Enoxaparin) eingeschlossen. Patientinnen und Patienten mussten unter einer akuten schweren Blutung leiden und eine Aufhebung der Antikoagulation musste erforderlich sein. Die Behandlung mit Andexanet alfa zur Blutstillung erfolgte zulassungskonform mit einer initialen intravenösen Bolusgabe und anschließender intravenöser Dauerinfusion in 2 verschiedenen Dosierschemata jeweils abhängig von der letzten Dosis und dem Zeitpunkt der letzten Einnahme des FXa-Inhibitors. Patientinnen und Patienten wurden 30 Tage nachbeobachtet. Primäre Endpunkte der Studie waren die prozentuale Änderung der Anti-FXa-Aktivität und das Erreichen einer effektiven Hämostase 12 Stunden nach der Behandlung mit Andexanet alfa. Sekundäre Endpunkte der Studie waren Auswirkungen intrakranieller Blutungen auf den neurologischen Zustand der Patientinnen und Patienten, die Notwendigkeit von Bluttransfusionen, das Auftreten von erneuten Blutungen sowie Endpunkte zur Mortalität und unerwünschten Ereignissen.

Als Grunderkrankung litt die Mehrheit der Patientinnen und Patienten in der ANNEXA-4-Studie unter Vorhofflimmern und Hypertonie (81,3 % bzw. 78,7 %). Andexanet alfa ist nur bei Patientinnen und Patienten zugelassen, bei denen es unter einer Therapie mit Apixaban oder

Rivaroxaban zu lebensbedrohlichen oder nicht beherrschbaren Blutungen kommt. Der Anteil der Studienteilnehmer, die Edoxaban oder Enoxaparin erhielten, lag unter 10 %, der pU legt daher Ergebnisse auf Basis der gesamten Studienpopulation vor. Die Blutungen, welche die Aufhebung der Antikoagulation erforderlich machte, waren bei 64,5 % bzw. 25,6 % der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten der Studie (schwere) intrakranielle bzw. gastrointestinale Blutungen. Die in die Studie ANNEXA-4 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten entsprechen dem Anwendungsgebiet von Andexanet alfa.

### ***Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie***

Der vom pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie eingeschlossene Studienpool umfasst 18 prospektive und retrospektive Beobachtungsstudien. In allen Studien wurden Patientinnen und Patienten untersucht, bei denen unter einer medikamentösen Antikoagulationstherapie Blutungen auftraten. In der kleinsten Studie wurden 13, in der größten (Register-)Studie 1776 Patienten eingeschlossen und für wenige Tage bis mehrere Monate nachbeobachtet. In allen Studien konnten zur Blutstillung Prothrombinkonzentrate verabreicht werden, weitere Maßnahmen umfassten z. B. die Gabe von Transfusionen verschiedener Blutprodukte (Thrombozyten, Erythrozyten, Plasma), von Gerinnungsfaktor-VII-Präparaten, Tranexamsäure, Fibrinogenkonzentraten oder Vitamin K. Ergebnisse zur Mortalität liegen für alle Studien vor. Darüber hinaus werden in einigen der Studien Ergebnisse für die Endpunkte Erreichen einer effektiven Hämostase, Notwendigkeit von Bluttransfusionen und Auftreten von erneuten Blutungen sowie einzelne unerwünschte Ereignisse berichtet.

In den Studien, die Angaben zur Indikation der Antikoagulationstherapie machen, litt die Mehrheit der Studienteilnehmer (64 % bis 97 %) unter Vorhofflimmern als Grunderkrankung. Die Häufigkeitsverteilung der verwendeten Antikoagulanzen (Rivaroxaban, Apixaban oder andere orale Antikoagulanzen) und des aufgetretenen Blutungstyps, (z. B. Blutungen generell, schwere Blutungen oder lebensbedrohliche Blutungen bzw. intrakranielle vs. gastrointestinale oder generell extrakranielle Blutungen) variieren zwischen den jeweils untersuchten Patientenpopulationen deutlich.

### **Vorgehen des pU**

Der pU stellt die Ergebnisse der ANNEXA-4-Studie den Ergebnissen aus den Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie deskriptiv gegenüber. Der pU präsentiert keine Effektschätzungen für den Vergleich der Intervention mit der Vergleichstherapie und zieht die identifizierten Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie aufgrund methodischer Unterschiede nicht für die Ableitung eines Zusatznutzens heran. Konkret begründet er dies beispielsweise mit methodischen Unterschieden in der Erhebung für die Endpunkte Erreichen einer effektiven Hämostase und Auftreten erneuter Blutungen bzw. mit heterogenen Ergebnissen – potenziell verursacht durch die bezüglich Ort und Schwere der Blutungen bzw. Vorerkrankungen unterschiedlichen Patientenpopulationen – für den Endpunkt 30-Tage-Mortalität. Nebenwirkungen stellt er nur für seine Studie ANNEXA-4 vollständig dar, bei den Vergleichsstudien beschränkt er sich auf den Endpunkt thrombotische Ereignisse innerhalb von

30 Tagen. Der pU leitet einen Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ausschließlich auf Basis der 1-armigen Interventionsstudie ANNEXA-4 ab. Er begründet dies mit den Ergebnissen zur Mortalität, zur prozentualen Veränderung der Anti-FXa-Aktivität, zum Erreichen einer effektiven Hämostase, zu den Auswirkungen intrakranieller Blutungen auf den neurologischen Zustand der Patienten, zur Notwendigkeit von Bluttransfusionen sowie mit dem Sicherheitsprofil von Andexanet alfa.

### **Kein Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie möglich**

Das Vorgehen des pU, die Studien der Vergleichstherapie nicht zur Ableitung des Zusatznutzens heranzuziehen, ist sachgerecht. Dies wird im Folgenden begründet:

Eine Schätzung von Effekten ist in der vorliegenden Situation, wie vom pU dargelegt, nicht sinnvoll. Ein wichtiger Grund, der gegen einen Vergleich der Ergebnisse der einzelnen Studien spricht, ist, dass Endpunkte zwischen den Studien deutlich unterschiedlich operationalisiert wurden. Ein anschauliches Beispiel dafür ist der Endpunkt Auftreten von erneuten Blutungen. In der Interventionsstudie ANNEXA-4 wurden für diesen Endpunkt nur Patientinnen und Patienten berücksichtigt, die anfänglich eine gute oder sehr gute Hämostase zeigten, und bei denen innerhalb von 24 Stunden eine erneute Blutung an derselben anatomischen Stelle auftrat. Abweichend dazu wurde in den Studien der Vergleichstherapie jeweils die Gesamtpopulation der Patientinnen und Patienten mit erneuten Blutungen berichtet – unabhängig von der anfänglichen Hämostase oder einer Einschränkung auf dieselbe anatomische Stelle –, wobei der Erhebungszeitraum jeweils mindestens 48 Stunden betrug. Dies macht einen Vergleich der aufgetretenen Ereignisse inhaltlich sinnlos.

Aber auch für Endpunkte deren Operationalisierung sich nicht klar unterscheiden – wie z. B. die Mortalität – wäre eine Berechnung von Effektschätzern, wie vom pU beschrieben, aufgrund der unterschiedlichen Methodik der Studien inhaltlich nicht sinnvoll. In Übereinstimmung mit der Einschätzung des pU liegt dies unter anderem darin begründet, dass die Mortalität z. B. stark vom Ort und Schwere der aufgetretenen Blutungen sowie der Vorerkrankungen der eingeschlossenen Patientenpopulationen bedingt wird. Beobachtete Unterschiede können damit allein durch unterschiedliche Einschlusskriterien bzw. Patientenkollektive bedingt sein.

Davon unabhängig zeigen sich auf Basis der verfügbaren Daten in einem Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien für keinen Endpunkt Unterschiede, die groß genug sind, als dass sie nicht allein durch systematische Verzerrung erklärt werden können.

Des Weiteren ist nicht sachgerecht, dass der pU die Darstellung der Nebenwirkungen bei den Studien zur Vergleichstherapie auf den Endpunkt thrombotische Ereignisse innerhalb von 30 Tagen beschränkt. Ein Vergleich von Nebenwirkungen zwischen Intervention und zweckmäßigen Vergleichstherapie für nur einen Endpunkt ist unvollständig und eine Abwägung von Nutzen und Schaden der Intervention im Vergleich zur Vergleichstherapie ist damit nicht möglich.

### Zusatznutzen derzeit nicht belegt

Das Vorgehen des pU, einen Hinweis auf einen Zusatznutzen, ausschließlich auf Basis der 1-armigen ANNEXA-4-Studie abzuleiten ist nicht sachgerecht, da keine verwertbaren Daten für einen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen.

Die derzeit verfügbaren Daten sind, wie oben beschrieben, nicht geeignet einen Zusatznutzen von Andexanet alfa gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie – einer optimierten Standardtherapie – zu belegen. Eine in diesem Jahr gestartete internationale RCT des pU (18-513) vergleicht eine Behandlung mit Andexanet alfa gegenüber der derzeit üblichen Standardversorgung bei Patientinnen und Patienten, die mit einem direkten FXa-Inhibitor behandelt werden und intrakranielle Blutungen erleiden [3,4]. Diese Studie war Auflage der europäischen Zulassungsbehörde zur bedingten Zulassung von Andexanet alfa und wird voraussichtlich 2023 abgeschlossen werden [24].

### 2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Der pU legt in seinem Dossier keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Andexanet alfa im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Andexanet alfa gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

### 2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Andexanet alfa hat der pU keine geeigneten Daten vorgelegt. Ein Zusatznutzen von Andexanet alfa gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist daher nicht belegt.

Tabelle 5 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Andexanet alfa im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 5: Andexanet alfa – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene, die mit einem direkten FXa-Inhibitor (Apixaban oder Rivaroxaban) behandelt werden und bei denen aufgrund lebensbedrohlicher oder nicht beherrschbarer Blutungen eine Aufhebung der Antikoagulation erforderlich ist	eine optimierte Standardtherapie <sup>b</sup> der lebensbedrohlichen oder nicht beherrschbaren Blutungen	Zusatznutzen nicht belegt
a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b: Die Standardtherapie kann z. B. Blutprodukte, Flüssigkeitssubstitution, Plasmaexpander oder Prothrombinkonzentrate umfassen. FXa: Faktor Xa; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der einen Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ableitet.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

## **2.6 Liste der eingeschlossenen Studien**

Die Angaben in diesem Abschnitt entfallen, da der pU keine relevanten Daten für die Nutzenbewertung vorgelegt hat.

## **2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers**

### **2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 A, Abschnitt 3.1)**

Die Angaben des pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.1) des Dossiers.

Der pU benennt eine optimierte Standardtherapie der lebensbedrohlichen oder nicht beherrschbaren Blutungen als zweckmäßige Vergleichstherapie. Er beschreibt, dass davon ausgegangen wird, dass die Patienten optimal intensivmedizinisch behandelt werden. Die Standardtherapie könne z. B. Blutprodukte, Flüssigkeitssubstitution, Plasmaexpander oder Prothrombinkonzentrate umfassen.

Dies entspricht der Festlegung des G-BA.

### **2.7.2 Kommentar zu Fragestellung / Einschlusskriterien (Modul 4 A)**

Die Angaben des pU zur Fragestellung und zu Einschlusskriterien für die Studiena Auswahl befinden sich in Modul 4 B (Abschnitte 4.2.1, 4.2.2) des Dossiers.

#### **Fragestellung**

Der pU gibt an, das vorliegende Dossier diene der Bewertung des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Andexanet alfa bei erwachsenen Patienten, die mit einem direkten FXa-Inhibitor (Apixaban oder Rivaroxaban) behandelt werden, wenn aufgrund lebensbedrohlicher oder nicht beherrschbarer Blutungen eine Aufhebung der Antikoagulation erforderlich ist. Als Vergleichstherapie benennt der pU eine optimierte Standardtherapie der lebensbedrohlichen oder nicht beherrschbaren Blutungen und führt an, dass diese z. B. Blutprodukte, Flüssigkeitssubstitution, Plasmaexpander oder Prothrombinkonzentrate umfassen könne. Die Bewertung soll basierend auf Basis der besten verfügbaren Evidenz erfolgen. Der pU führt aus, dass es sich für die Intervention Andexanet alfa dabei um die 1-armige ANNEXA-4-Studie handelt.

Die Fragestellung des pU ist adäquat.

#### **Einschlusskriterien**

Der pU definiert die Ein- und Ausschlusskriterien getrennt für Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel jeweils für RCTs und weitere Untersuchungen sowie für weitere Untersuchungen mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Dieses Vorgehen ist sachgerecht, da es beim Fehlen von direkt vergleichenden RCTs die Identifikation von Studien für einen indirekten Vergleich des zu bewertenden Arzneimittel mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglicht. Die Ein- und Ausschlusskriterien des pU sind adäquat.

### **2.7.3 Kommentar zur Informationsbeschaffung (Modul 4 A)**

Der Kommentar zur Methodik und zu Ergebnissen der Informationsbeschaffung wird in 2 Themenbereiche aufgeteilt:

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

#### **2.7.3.1 Methodik der Informationsbeschaffung**

Die Angaben des pU zur Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.3, 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1, Anhang 4-A bis 4-D) des Dossiers.

#### **Direkter Vergleich auf Basis randomisierter kontrollierter Studien**

##### ***Studienliste des pU***

Die Überprüfung der Studienliste des pU ergab keinen Hinweis auf Unvollständigkeit.

##### ***Bibliografische Recherche***

Der pU führte die geforderte Recherche in bibliografischen Datenbanken zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs durch.

Die Recherche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

##### ***Suche in Studienregistern***

Der pU führte die geforderte Suche in Studienregistern zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs durch.

Die Suche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

##### ***Zusammenfassung***

Die Informationsbeschaffung des pU zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs ist geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

Dennoch wurde zur Überprüfung der Vollständigkeit des angegebenen Studienpools eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials Register und PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen durchgeführt. Durch die Überprüfung wurde keine relevante Studie identifiziert.

#### **Weitere Untersuchungen**

Der pU hat für Andexanet alfa gemeinsame Recherchen für den direkten Vergleich auf Basis von RCTs und nach weiteren Untersuchungen durchgeführt. Die Prüfung ist bereits im Abschnitt zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs enthalten.

### ***Studienliste des pU***

Die Überprüfung der Studienliste des pU ergab keinen Hinweis auf Unvollständigkeit.

### ***Bibliografische Recherche zur zweckmäßigen Vergleichstherapie***

Zur Identifizierung weiterer Untersuchungen hat der pU eine separate bibliografische Recherche zu einer optimierten Standardtherapie der lebensbedrohlichen oder nicht beherrschbaren Blutungen durchgeführt.

Die Recherche des pU ist nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen. Dies hat insbesondere folgende Gründe:

Es ist fraglich, ob die Suchstrategien in MEDLINE, Embase sowie Central in ausreichender Sensitivität umgesetzt wurde. So berücksichtigt der pU keine ausreichende Variation von Suchbegriffen für die zweckmäßige Vergleichstherapie. Beispielsweise wird so in Embase die vom pU eingeschlossene Studie Milling 2018 nicht gefunden.

Zudem hat der pU bei den Recherchen in MEDLINE und Embase keine aktuellen bzw. validierten Studienfilter verwendet.

### ***Suche in Studienregistern zur zweckmäßigen Vergleichstherapie***

Zur Identifizierung weiterer Untersuchungen hat der pU eine separate Suche in Studienregistern zu einer optimierten Standardtherapie der lebensbedrohlichen oder nicht beherrschbaren Blutungen durchgeführt.

Die Suche des pU ist nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen. Dies hat insbesondere folgenden Grund:

Die Suchstrategien in ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal sowie EU Clinical Trials Register wurden nicht in ausreichender Sensitivität umgesetzt. So berücksichtigt der pU keine ausreichende Variation von Suchbegriffen für die die zweckmäßige Vergleichstherapie. Dadurch ist nicht sichergestellt, dass alle Studien im Anwendungsgebiet gefunden werden, die von potenzieller Relevanz für die Nutzenbewertung sind. Beispielsweise werden in ClinicalTrials.gov mit dem Vorgehen des pU die Registereinträge (NCT01588119, NCT03093233, NCT01850797) zu den von ihm eingeschlossenen Studien Beyer-Westendorf 2014, Gerner 2018 sowie Purrucker 2016 nicht gefunden.

### ***Zusammenfassung***

Die Prüfung und Bewertung der Informationsbeschaffung zu Andexanet alfa findet sich bei der Kommentierung zum direkten Vergleich. Die daraus resultierende Überprüfung der Vollständigkeit des vom pU vorgelegten Studienpools für die weiteren Untersuchungen ergab keinen Hinweis auf Unvollständigkeit.

Die Informationsbeschaffung des pU zu einer optimierten Standardtherapie der lebensbedrohlichen oder nicht beherrschbaren Blutungen ist nicht geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

Auf eine Überprüfung der Vollständigkeit des vom pU vorgelegten Studienpools wurde verzichtet, da der vom pU vorgelegte deskriptive Vergleich von Andexanet alfa gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung nicht geeignet ist.

### **2.7.3.2 Studienpool**

Die Angaben des pU zum Studienpool befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1) des Dossiers.

### **Direkter Vergleich auf Basis randomisierter kontrollierter Studien**

Der pU benennt in Abschnitt 4.3.1.1 des Moduls 4 A die RCT 18-513 und schließt diese mit der Begründung, dass noch keine Daten vorliegen, aus. Dieses Vorgehen ist nachvollziehbar (siehe Abschnitt 2.3).

### **Weitere Untersuchungen**

Der pU schließt die 1-armige Studie ANNEXA-4 für die Interventionsseite und 18 Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ein. Zusätzlich zu den vom pU eingeschlossenen Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie stellt der pU die Ergebnisse zur Mortalität der Zulassungsstudien für Apixaban (ARISTOTLE) [25] und Rivaroxaban (ROCKET-AF) [26] ergänzend dar.

Der pU leitet den Zusatznutzen ausschließlich auf Basis der Interventionsstudie ANNEXA-4 ab. Wie in Abschnitt 2.3 ausführlich beschrieben, ist das Vorgehen des pU, die Studien der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht für die Ableitung des Zusatznutzens heranzuziehen sachgerecht. Die Daten der ANNEXA-4-Studie sind allein aber nicht geeignet, einen Zusatznutzen für Andexanet alfa zu belegen.

### **2.7.4 Kommentar zu Ergebnissen randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Modul 4 A)**

Zur Bewertung des Zusatznutzens von Andexanet alfa gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie liegen im Anwendungsgebiet keine Daten aus randomisierten kontrollierten Studien vor (siehe Abschnitt 2.3).

### **2.7.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien (Modul 4 A)**

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche auf Basis von RCTs zur Beschreibung des Zusatznutzens von Andexanet alfa herangezogen.

### **2.7.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien (Modul 4 A)**

Im Dossier des pU wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Andexanet alfa herangezogen.

### **2.7.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen (Modul 4 A)**

Die Angaben des pU zu Ergebnissen aus weiteren Untersuchungen sind in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.2.3) dargestellt. Dabei stellt der pU die Ergebnisse seiner eigenen Studie ANNEXA-4 auf der Interventionsseite und von 18 Studien auf Seite der zweckmäßigen Vergleichstherapie rein deskriptiv dar ohne Effektschätzungen zu berechnen. Die vorgelegten Daten sind für die Bewertung eines Zusatznutzens von Andexanet alfa gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet (siehe Abschnitt 2.3).

### **2.7.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens (Modul 4 A)**

#### **2.7.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise**

Die Angaben des pU zur Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.4.1) des Dossiers.

Der pU bezieht sich in seinen Ausführungen zur Aussagekraft der Nachweise auf die Zulassungsstudie ANNEXA-4. Er beschreibt, dass diese der Evidenzstufe IV (Fallserien und andere vergleichende Studien) entspreche und aufgrund des 1-armigen Studiendesigns ein hohes Verzerrungspotenzial besäße.

Da die vorgelegten Ergebnisse für die Bewertung eines Zusatznutzens von Andexanet alfa gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet sind (siehe Abschnitt 2.3), werden die Angaben des pU zur Aussagekraft der Nachweise nicht kommentiert.

#### **2.7.8.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht**

Die Angaben des pU zum Zusatznutzen, einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß, und zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.4.2, 4.4.3) des Dossiers.

Der pU bewertet das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Andexanet alfa ausschließlich auf Basis seiner Zulassungsstudie ANNEXA-4. Die von ihm identifizierten Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie könnten aufgrund methodischer Unterschiede und teils sehr heterogener Ergebnisse nicht für die Ableitung des medizinischen Zusatznutzens herangezogen werden.

Der pU beschreibt den hohen therapeutischen Bedarf und Andexanet alfa als neuartige und zielgerichtete Therapieoption in einem Anwendungsgebiet, für das bisher kein nachweislich wirksames Arzneimittel zur Verfügung stehe. Auf Basis der Ergebnisse der ANNEXA-4-Studie leitet der pU insgesamt einen Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ab.

Die Einschätzung des pU zum Zusatznutzen wird nicht geteilt. Es liegen keine geeigneten Daten zur Ableitung eines Zusatznutzens vor (siehe Abschnitt 2.3), ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

## **2.7.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte (Modul 4 A)**

### **2.7.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche**

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche auf Basis von RCTs zur Beschreibung des Zusatznutzens von Andexanet alfa eingesetzt.

### **2.7.9.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen**

Die Angaben des pU zur Begründung der Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.5.2) des Dossiers.

Der pU begründet die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen damit, dass bei der Suche in Studienregistern und der bibliografischen Recherche keine RCTs eingeschlossen werden konnten, weshalb die Suche auf nicht randomisierte Studien ausgeweitet wurde. Dieses Vorgehen ist insoweit sachgerecht, als bei der Überprüfung des Studienpools des pU ebenfalls keine RCTs identifiziert wurden, die eine Ableitung des Zusatznutzens mittels direkter Vergleiche oder adjustierter indirekter Vergleiche ermöglichen.

Der pU begründet zudem die Wahl des 1-armigen Studiendesign der ANNEXA-4-Studie mit dem Fehlen einer zugelassenen Therapiealternative, dem hohen ungedeckten therapeutischen Bedarf sowie der ethischen Problematik einer Placebo-Randomisierung bei einer akuten, lebensbedrohlichen Situation. Dem pU wird in dieser Argumentation nicht gefolgt. Die Möglichkeit, auch in diesem Anwendungsgebiet eine kontrollierte randomisierte Studie durchzuführen, zeigt allein die Tatsache, dass derzeit eine solche RCT vom pU durchgeführt wird [3,4].

### **2.7.9.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen**

Im Dossier wurde nicht beschrieben, dass valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen können.

### **2.7.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten**

Der pU gibt an, dass keine Surrogatendpunkte in der Nutzenbewertung verwendet worden seien.

### **3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie**

#### **3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)**

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

##### **3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation**

Die FXa-inhibitorinduzierten Blutungen stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU in Anlehnung an den Wortlaut der Fachinformation von Andexanet alfa [27]. Demnach wird Andexanet alfa angewendet bei erwachsenen Patientinnen und Patienten, die mit einem direkten FXa-Inhibitor (Apixaban oder Rivaroxaban) behandelt werden, wenn aufgrund lebensbedrohlicher oder nicht beherrschbarer Blutungen eine Aufhebung der Antikoagulation erforderlich ist.

##### **3.1.2 Therapeutischer Bedarf**

Der pU verweist auf schwere Blutungen, die unter der Einnahme von Apixaban und Rivaroxaban auftreten können und mit den bisher zur Verfügung stehenden Maßnahmen schwer kontrollierbar seien. Der therapeutische Bedarf liegt laut Angabe des pU insbesondere bei intrakraniellen Blutungen.

##### **3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation**

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte:

###### **Schritt 1) Erwachsene mit blutungsassoziierter Hospitalisierung im Jahr 2017 in einer Stichprobe**

Der pU entnimmt zunächst einer Routinedatenanalyse [28] auf Basis von GKV-Abrechnungsdaten der Forschungsdatenbank des Instituts für angewandte Gesundheitsforschung Berlin (InGef) aus einer Stichprobe (N = 3 669 461 Versicherte, die vom 01.01.2016 bis zum 31.12.2017 durchgängig oder bis zum Tod im Jahr 2017 beobachtbar waren) die Anzahl der Erwachsenen, bei denen im Jahr 2017 eine blutungsassozierte Hospitalisierung vorlag (n = 12 878). Zur Identifikation dieser Personen wurde ein Algorithmus von Cunningham et al. (2011) [29] in modifizierter Form angewendet zur Identifizierung von Versicherten mit blutungsbedingter Hospitalisierung über bestimmte Haupt- und Nebendiagnosecodes gemäß der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 9. Revision, Klinische Modifikation (ICD-9-CM) [30].

In der Routinedatenanalyse [28] wurde der Algorithmus insofern modifiziert angewendet, als dass auch traumainduzierte Blutungen eingeschlossen wurden. Weitere Abweichungen werden in der Bewertung des Vorgehens des pU beschrieben.

## **Schritt 2) Von Schritt 1 diejenigen Personen mit Verschreibung von Apixaban und / oder Rivaroxaban (für obere Grenze)**

Hierzu wurde in der Routinedatenanalyse [28] der Zeitraum zwischen dem 01.01.2016 und der blutungsassoziierten stationären Aufnahme auf eine Verschreibung von Apixaban oder Rivaroxaban untersucht. Lag die stationäre Aufnahme innerhalb der Reichweite der zuletzt verschriebenen Packung (bestimmt anhand der Pharmazentralnummer [PZN] und der in der jeweiligen Fachinformation empfohlenen Dosierung) zzgl. einer Auswaschperiode von 7 Tagen, so wurde die blutungsassoziierte Hospitalisierung als im Zusammenhang mit einer Apixaban- oder Rivaroxaban-Behandlung stehend aufgefasst. Als Ergebnis gibt der pU eine Anzahl von 1400 Personen an.

## **Schritt 3) Von Schritt 2 diejenigen Personen mit lebensbedrohlicher Blutung (für untere Grenze)**

Hierzu wurde in der Routinedatenanalyse [28] ermittelt, wie viele der Personen aus Schritt 2 während der Hospitalisierung verstarben (operationalisiert über den Entlassungsgrund „Tod“ sowie über ein Ende der Versichertenzeit im Zeitraum der Hospitalisierung) oder eine intrazerebrale Blutung aufwiesen. In beiden Fällen wurde vom Vorliegen einer lebensbedrohlichen Blutung ausgegangen. Als Ergebnis gibt der pU eine Anzahl von 211 Personen an.

## **Schritt 4) Hochrechnung auf die GKV**

Auf Basis der Anzahl von 72,229 Millionen GKV-Mitgliedern im Jahr 2017 [31] rechnet der pU die Anzahl der Personen aus den Schritten 2 und 3 auf die GKV hoch. Als Ergebnis schätzt der pU eine Anzahl von 4153 (95 %-KI nach Clopper-Pearson: [3612; 4753]) bis 27 557 (95 %-KI nach Clopper-Pearson: [26 133; 29 039]) Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

## **Bewertung des Vorgehens des pU**

Das Vorgehen ist transparent dargestellt. Insgesamt ist die vom pU angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation auf Grundlage der von ihm in Modul 3 A hierzu zitierten und in der Bewertung herangezogenen Quellen in der Größenordnung plausibel. Dabei ist Folgendes zu beachten:

### ***Zu Schritt 1) Unsicherheit durch potenzielle sowohl Unter- als auch Überschätzung***

Es wurden nicht alle Diagnosecodes gemäß ICD-9-CM aus der ursprünglichen Fassung des Algorithmus von Cunningham et al. [30] über einen korrespondierenden Diagnosecode gemäß der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Deutsche Modifikation (ICD-10-GM) in der modifizierten Form in der Routinedatenanalyse [28] berücksichtigt. So wurden beispielsweise die ICD-9-CM-Diagnosecodes 535.11, 535.21, 535.31, 535.41, 535.51, 535.61 und 626.6 als Hauptdiagnose (ohne weiteres Kriterium) nicht berücksichtigt. Eine Begründung für diese Abweichung liegt nicht vor. Darüber hinaus werden durch den Algorithmus diejenigen Fälle nicht erfasst, in denen die Blutung ausschließlich als Nebendiagnose erfasst wurde.

Der pU gibt korrekt an, dass das Anwendungsgebiet von Andexanet alfa auf lebensbedrohliche oder nicht beherrschbare Blutungen beschränkt ist [27], jedoch nicht alle schweren Blutungen – deren Vorliegen bei blutungsassoziierten Hospitalisierungen angenommen wird – lebensbedrohlich oder nicht beherrschbar sein müssen.

### ***Zu Schritt 3) potenzielle Unterschätzung durch Ausschluss weiterer Personen mit lebensbedrohlichen Blutungen***

Teilweise sind – wie auch vom pU adressiert – Blutungen, die nicht intrazerebral lokalisiert sind oder zum Tod geführt haben, lebensbedrohlich. Diese Blutungen sind in der unteren Grenze nicht berücksichtigt.

### ***Zu Schritt 4) Unsicherheit für das Betrachtungsjahr 2019***

Der pU weist auf einen deutlichen Anstieg der Verordnungen von Thrombin- und FXa-Antagonisten seit dem Jahr 2011 bis zum Jahr 2017 hin. Es ist nicht auszuschließen, dass die Verordnungen auch in den Jahren 2018 und 2019 von den bisherigen abweichen und somit auch die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation im Betrachtungsjahr 2019 von der Anzahl im Jahr 2017, auf die sich die Angabe des pU bezieht, abweicht.

### ***Gesamtschau***

Es bestehen zwar Unsicherheiten in methodischen Aspekten (unberücksichtigte Diagnosecodes, potenziell abweichende Patientenzahlen im Jahr 2019, für die obere Grenze Einschluss von Personen mit beherrschbaren oder nicht lebensbedrohlichen Blutungen und für die untere Grenze Ausschluss weiterer Personen mit lebensbedrohlichen Blutungen). Jedoch wird in Anbetracht der relativ breiten Spanne der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation angenommen, dass die Spanne in der Größenordnung plausibel ist.

### **Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten**

Der pU prognostiziert auf Basis einer linearen Fortschreibung, dass die Anzahl der Patientinnen und Patienten in Deutschland, die mit Apixaban und / oder Rivaroxaban behandelt werden, vom Jahr 2019 (Schätzung des pU: 2 254 457) bis zum Jahr 2024 (Schätzung des pU: 3 747 709) deutlich ansteigt. Entsprechend prognostiziert der pU, dass die Anzahl der Patientinnen und Patienten, die eine Therapie mit Apixaban und / oder Rivaroxaban starten, vom Jahr 2019 (Schätzung des pU: 790 100) bis zum Jahr 2024 (1 087 848) ebenfalls ansteigt.

#### **3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

Die Einschätzung zur Wahrscheinlichkeit und dem Ausmaß eines Zusatznutzens ist Abschnitt 2.5 zu entnehmen.

### **3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)**

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Andexanet alfa ist ausschließlich zur Anwendung im Krankenhaus bestimmt [27].

Der G-BA hat die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie benannt:

- eine optimierte Standardtherapie der lebensbedrohlichen oder nicht beherrschbaren Blutungen

Der pU gibt an, dass die zweckmäßige Vergleichstherapie patientenindividuell ist und sich aus verschiedenen Therapien (z. B. Blutprodukte, Flüssigkeitssubstitution, Plasmaexpander oder Prothrombinkonzentrate) zusammensetzen kann. Laut pU können aufgrund der patientenindividuellen zweckmäßigen Vergleichstherapie keine Angaben zur Behandlungsdauer sowie zum Verbrauch und den Kosten dieser Therapie erfolgen. Daher entfällt für die zweckmäßige Vergleichstherapie die Kommentierung in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.4.

### **3.2.1 Behandlungsdauer**

Der pU weist korrekt darauf hin, dass mehr als 1 Blutung pro Patientin bzw. Patient pro Jahr auftreten kann. Es ist unklar, weshalb er dennoch nicht mehr als 1 Behandlung pro Patientin bzw. Patient pro Jahr veranschlagt. Der Routinedatenanalyse [28] entnimmt der pU 1,13 bis 1,18 Blutungsereignisse pro Patientin bzw. Patient für das Jahr 2017. Bei den betroffenen Patientinnen und Patienten führt dies zu mehr als 1 Behandlung pro Jahr.

### **3.2.2 Verbrauch**

Für Andexanet alfa sind die Angaben des pU zum Verbrauch pro Gabe nachvollziehbar und entsprechen der Fachinformation [27].

Der pU geht davon aus, dass geschlossene Durchstechflaschen aus einer Verpackung für weitere Patientinnen und Patienten verwendet werden können. Diese Annahme ist in Anbetracht der Anzahl der Patientinnen und Patienten (siehe Abschnitt 3.1.3), der Anwendung ausschließlich im Krankenhaus sowie der Haltbarkeit der geschlossenen Durchstechflaschen von 2 Jahren [27] plausibel.

Der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patientin bzw. Patient fällt höher aus als vom pU veranschlagt, wenn Andexanet alfa häufiger als 1-mal pro Patientin bzw. Patient pro Jahr angewendet wird (siehe Abschnitt 3.2.1).

### **3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

Der pU gibt korrekt an, dass Andexanet alfa laut Fachinformation ausschließlich zur Anwendung im Krankenhaus vorgesehen ist. Laut pU erhalten Krankenhäuser in Deutschland Andexanet alfa im Direktbezug vom pU. Er veranschlagt daher zzgl. zum in der Lauer-Taxe (erstmalige Listung: 01.09.2019) angegebenen Klinikeinkaufspreis von 12 800 € die Umsatzsteuer von 19 % und gibt somit Kosten von 15 232 € je Packung an. Laut pU fallen keine gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte an.

### **3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen**

Der pU gibt an, in der Fachinformation von Andexanet alfa [27] seien keine Angaben zu zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen gemacht worden, sodass er keine zugehörigen Kosten veranschlagt. In der vorliegenden Bewertung wird davon ausgegangen, dass regelhaft für Andexanet alfa und die zweckmäßige Vergleichstherapie eine Abrechnung über die gleiche diagnosebezogene Fallgruppe (DRG) erfolgt; darüber sind auch die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen abgegolten. Daher ist es im Sinne der Dossievorlage plausibel, keine sich zwischen Andexanet alfa und der zweckmäßigen Vergleichstherapie unterschiedlichen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu veranschlagen.

### **3.2.5 Jahrestherapiekosten**

Die vom pU berechneten Jahrestherapiekosten beinhalten ausschließlich Arzneimittelkosten. Die Angaben des pU sind für Andexanet alfa mit 19 040 €(bei niedriger Dosis) bzw. 34 272 € (bei hoher Dosis) plausibel bei 1 Behandlung pro Patientin bzw. Patient pro Jahr. Für Patientinnen und Patienten, die mehr als 1-mal pro Jahr mit Andexanet alfa behandelt werden (siehe Abschnitt 3.2.1), sind die Jahrestherapiekosten entsprechend höher als vom pU angegeben.

Für die zweckmäßige Vergleichstherapie gibt der pU an, dass die Jahrestherapiekosten patientenindividuell sind. Dies ist plausibel.

### **3.2.6 Versorgungsanteile**

Der pU nennt korrekt die in der Fachinformation angegebenen Kontraindikationen sowie den dortigen Hinweis, dass Andexanet alfa ausschließlich zur Anwendung im Krankenhaus vorgesehen ist [27]. Zu den Anteilen mit Kontraindikationen, Therapieabbrüchen oder Patientenpräferenzen liefert der pU keine quantitativen Angaben.

## **3.3 Konsequenzen für die Bewertung**

Die vom pU angegebene Spanne der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist – trotz Unsicherheiten in methodischen Aspekten – in ihrer Größenordnung plausibel.

Die vom pU für Andexanet alfa berechneten Jahrestherapiekosten beinhalten ausschließlich Arzneimittelkosten und sind plausibel bei 1 Behandlung pro Patientin bzw. Patient pro Jahr. Bei mehreren Behandlungen aufgrund häufigerer Blutungen sind die Jahrestherapiekosten entsprechend höher als vom pU angegeben. Für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind die Jahrestherapiekosten laut pU patientenindividuell. Dies ist plausibel.

## 4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

### 4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Andexanet alfa wird bei erwachsenen Patientinnen und Patienten, die mit einem direkten FXa-Inhibitor (Apixaban oder Rivaroxaban) behandelt werden, angewendet, wenn aufgrund lebensbedrohlicher oder nicht beherrschbarer Blutungen eine Aufhebung der Antikoagulation erforderlich ist.

### 4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 6 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 6: Andexanet alfa – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene, die mit einem direkten FXa-Inhibitor (Apixaban oder Rivaroxaban) behandelt werden und bei denen aufgrund lebensbedrohlicher oder nicht beherrschbarer Blutungen eine Aufhebung der Antikoagulation erforderlich ist	eine optimierte Standardtherapie <sup>b</sup> der lebensbedrohlichen oder nicht beherrschbaren Blutungen	Zusatznutzen nicht belegt
a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b: Die Standardtherapie kann z. B. Blutprodukte, Flüssigkeitssubstitution, Plasmaexpander oder Prothrombinkonzentrate umfassen. FXa: Faktor Xa; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

### 4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 7: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten <sup>a</sup>	Kommentar
Andexanet alfa	Erwachsene, die mit einem direkten FXa-Inhibitor (Apixaban oder Rivaroxaban) behandelt werden und bei denen aufgrund lebensbedrohlicher oder nicht beherrschbarer Blutungen eine Aufhebung der Antikoagulation erforderlich ist	4153 <sup>b</sup> –27 557 <sup>c</sup>	<p>Es bestehen in der Herleitung der Anzahl der Patientinnen und Patienten Unsicherheiten in den folgenden methodischen Aspekten:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ unberücksichtigte Diagnosecodes,</li> <li>▪ potenziell abweichende Patientenzahlen im Jahr 2019,</li> <li>▪ für die obere Grenze Einschluss von Personen mit beherrschbaren oder nicht lebensbedrohlichen Blutungen und</li> <li>▪ für die untere Grenze Ausschluss weiterer Personen mit lebensbedrohlichen Blutungen.</li> </ul> <p>Jedoch wird in Anbetracht der relativ breiten Spanne angenommen, dass sie in der Größenordnung plausibel ist.</p>
<p>a: Angabe des pU            b: 95 %-Konfidenzintervall nach Clopper-Pearson: [3612; 4753]            c: 95 %-Konfidenzintervall nach Clopper-Pearson: [26 133; 29 039]            FXa: Faktor Xa; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

#### 4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 8: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bzw. Patient

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in €	Kommentar
Andexanet alfa	Erwachsene, die mit einem direkten FXa-Inhibitor (Apixaban oder Rivaroxaban) behandelt werden und bei denen aufgrund lebensbedrohlicher oder nicht beherrschbarer Blutungen eine Aufhebung der Antikoagulation erforderlich ist	19 040 <sup>b</sup> bzw. 34 272 <sup>c</sup>	Die Angaben des pU sind plausibel bei 1 Behandlung pro Patientin bzw. Patient pro Jahr. Bei mehreren Behandlungen aufgrund häufigerer Blutungen sind die Jahrestherapiekosten entsprechend höher als vom pU angegeben.
eine optimierte Standardtherapie <sup>d</sup> der lebensbedrohlichen oder nicht beherrschbaren Blutungen		patientenindividuell	Die Angabe des pU ist plausibel.
a: Angaben des pU. Sie beinhalten ausschließlich Arzneimittelkosten. b: bei niedriger Dosis c: bei hoher Dosis d: Die Standardtherapie kann z. B. Blutprodukte, Flüssigkeitssubstitution, Plasmaexpander oder Prothrombinkonzentrate umfassen. FXa: Faktor Xa; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

#### 4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

##### *„Anforderungen an die Diagnostik*

*Die Fachinformation von Andexanet alfa weist keine besonderen Anforderungen an die Diagnostik auf.*

##### *Anforderungen an die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals*

*Besondere Anforderungen an die Qualifikation des medizinischen Personals bestehen nicht.*

*Nur zur Anwendung im Krankenhaus.*

##### *Anforderungen an die Infrastruktur, Lagerung und Entsorgung*

*Nur zur Anwendung im Krankenhaus.*

*Im Kühlschrank lagern (2 – 8 °C). Nicht einfrieren.*

*Die Dauer der Haltbarkeit beträgt für eine ungeöffnete Durchstechflasche zwei Jahre bei einer Lagerung bei 2 – 8 °C.*

*Die chemische und physikalische Gebrauchsstabilität in der Durchstechflasche (Primärverpackung) des rekonstituierten Arzneimittels ist bei 2 – 8 °C für 16 Stunden belegt. Nach Überführung in den Infusionsbeutel kann die rekonstituierte Lösung bei Bedarf für weitere acht Stunden bei Raumtemperatur aufbewahrt werden. Das Präparat sollte aus mikrobiologischer Sicht nach der Rekonstitution unverzüglich verwendet werden. Wenn die gebrauchsfertige Lösung nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Aufbewahrungszeiten und -bedingungen vor der Anwendung verantwortlich.*

*Alle gebrauchten Spritzen, Nadeln und Durchstechflaschen, einschließlich eventuell übrig gebliebener Reste der rekonstituierten Lösung, sind entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.*

#### **Anforderungen an die Dosierung und Art der Anwendung**

*Nur zur Anwendung im Krankenhaus.*

*Andexanet alfa wird angewendet als intravenöse Bolusgabe (Kurzinfusion) über 15 Minuten (niedrige Dosis) oder 30 Minuten (hohe Dosis) mit einer anzustrebenden Geschwindigkeit von etwa 30 mg/min, gefolgt von einer Dauerinfusion über 120 Minuten mit einer Geschwindigkeit von 4 mg/min (niedrige Dosis) oder 8 mg/min (hohe Dosis).*

*Zunächst wird die entsprechende Anzahl Andexanet alfa-Durchstechflaschen rekonstituiert. Anschließend wird die rekonstituierte Lösung (10 mg/ml) ohne weitere Verdünnung in einen geeigneten leeren Infusionsbeutel aus Polyolefin oder Polyvinylchlorid überführt. Die i. v. Infusion erfolgt dann über einen 0,2- oder 0,22 µm-In-line-Filter aus Polyethersulfon oder einem äquivalenten Material mit entsprechend geringer Proteinbindung. Hinweise zur Rekonstitution des Arzneimittels vor der Anwendung siehe Abschnitt 6.6 der Fachinformation.*

*Das empfohlene Dosierungsschema von Andexanet alfa richtet sich nach der zum Zeitpunkt der Aufhebung der Antikoagulation vom Patienten aktuell eingenommenen Apixaban-Dosis bzw. Rivaroxaban-Dosis sowie nach der seit der letzten Einnahme von Apixaban bzw. Rivaroxaban verstrichenen Zeit.*

*Es liegen keine klinischen Erfahrungen mit Überdosierungen von Andexanet alfa vor. Im Verlauf der klinischen Studien wurden keine dosislimitierenden Toxizitäten beobachtet.*

*Nach Ondexxya®-Gabe und Sistieren der schweren Blutung ist zur Vorbeugung thrombotischer Ereignisse infolge der Grunderkrankung des Patienten eine Wiederaufnahme der Antikoagulation zu erwägen. Die antithrombotische Therapie kann*

wiederaufgenommen werden, sobald dies nach der Behandlung ärztlich angezeigt ist und sofern der Patient klinisch stabil ist und eine ausreichende Hämostase erzielt wurde. Der Nutzen der Antikoagulation ist gegen die Risiken einer erneuten Blutung ärztlich abzuwägen.

### **Gegenanzeigen**

*Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder sonstigen Bestandteile.*

*Bekannte allergische Reaktion gegen Hamsterproteine.*

### **Kurz- oder langfristige Überwachungs- und Vorsichtsmaßnahmen**

*Bei älteren Patienten (ab 65 Jahren) ist keine Dosisanpassung erforderlich. In einer Studie zum Vergleich der Pharmakokinetik (PK) von Andexanet alfa bei älteren (65 – 69 Jahre) und jüngeren (26 – 42 Jahre) gesunden Probanden, die Apixaban erhalten hatten, unterschied sich die Pharmakokinetik von Andexanet alfa bei den älteren Probanden nicht statistisch von der bei den jüngeren Probanden.*

*Der Einfluss von Nierenfunktionsstörungen auf die Andexanet alfa-Exposition wurde nicht untersucht. Nach den vorliegenden PK-Daten wird Andexanet alfa nicht oder nur geringfügig renal eliminiert. Somit wird keine Dosisanpassung empfohlen.*

*Die Sicherheit und Wirksamkeit wurden bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen nicht untersucht. Nach den zur Clearance von Andexanet alfa vorliegenden Daten wird keine Dosisanpassung empfohlen. Die Elimination von therapeutisch angewendeten Proteinen mit der Galle und/oder Fäzes ist kein bekannter Ausscheidungsweg von Proteinen.*

*Die Sicherheit und Wirksamkeit von Andexanet alfa bei Kindern und Jugendlichen ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.*

*Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Andexanet alfa bei Schwangeren vor. Es liegen keine ausreichenden tierexperimentellen Studien in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität vor. Die Anwendung von Andexanet alfa während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen. Es ist nicht bekannt, ob Andexanet alfa in die Muttermilch übergeht. Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Das Stillen soll während der Behandlung mit Andexanet alfa unterbrochen werden. Zum Einfluss von Andexanet alfa auf die Fertilität beim Menschen liegen keine Daten vor.*

*Die Datenlage zur klinischen Wirksamkeit basiert auf der Aufhebung der Anti-FXa-Aktivität bei gesunden Probanden, die mit Apixaban oder Rivaroxaban behandelt wurden. Andexanet alfa ist nicht zur Vorbehandlung vor einer dringenden Operation geeignet. Aufgrund fehlender Daten wird die Anwendung zur Aufhebung der Wirkung von Edoxaban*

*oder Enoxaparin nicht empfohlen. Andexanet alfa hebt die Wirkungen von nicht zu den FXa-Inhibitoren gehörenden Antithrombotika nicht auf.*

*Obwohl die Bestimmung der Anti-FXa-Aktivität in Notfallsituationen zunehmend empfohlen wird, liegt keine Empfehlung für eine angepasste Andexanet alfa-Dosierung vor. Daher soll sich die Therapieüberwachung in erster Linie an klinischen Parametern orientieren, die Aufschluss geben über ein angemessenes Ansprechen (d. h. Erzielen der Hämostase), eine fehlende Wirksamkeit (d. h. erneute Blutung) und unerwünschte Ereignisse (d. h. thromboembolische Ereignisse).*

*Die Dosierungsempfehlungen basieren auf einer Datenmodellierung an gesunden Probanden. Von Patienten mit Blutungen liegen nur begrenzte Daten vor. Vorläufige Daten lassen auf ein höheres Thromboserisiko bei Patienten schließen, welche die höhere Andexanet alfa-Dosis erhalten, zuvor eine niedrigere Dosis des FXa-Inhibitors erhalten haben oder mit Rivaroxaban behandelt wurden.*

*In der ANNEXA-4 Studie wurden bzw. werden unter anderem Patienten mit intrakraniellen Blutungen (Glasgow-Koma-Skala > 7 und Hämatomvolumen < 60 ml) eingeschlossen. Die Behandlung von Patienten mit schwereren intrakraniellen Blutungen mit Andexanet alfa wurde nicht untersucht.*

*Über thrombotische Ereignisse wurde nach der Behandlung mit Andexanet alfa berichtet. Mit FXa-Inhibitoren behandelte Patienten haben für thrombotische Ereignisse prädisponierende Grunderkrankungen. Durch die Aufhebung der FXa-Inhibitor-Wirkung werden die Patienten gegenüber dem thrombotischen Risiko ihrer Grunderkrankung exponiert. Zudem kann eine davon unabhängige prothrombotische Wirkung von Andexanet alfa nicht ausgeschlossen werden. Die Dauer dieser Wirkung bei Patienten mit Blutungen ist nicht bekannt. Laborparameter wie Anti-FXa-Aktivität, endogenes thrombotisches Potenzial oder Thrombosemarker geben hierüber eventuell nicht zuverlässig Aufschluss. Zur Reduktion dieses Risikos soll eine Wiederaufnahme der Antikoagulation erwogen werden, sobald dies nach Beendigung der Behandlung ärztlich angemessen ist.*

*Bei gesunden Probanden wurden nach Andexanet alfa-Gabe zwar dosisabhängige Anstiege der Koagulationsmarker Prothrombinfragmente F1+2, Thrombin-Antithrombin-Komplex und D-Dimer beobachtet, über thromboembolische Ereignisse wurde jedoch nicht berichtet. Bei den in der ANNEXA-4 Studie eingeschlossenen Patienten wurden diese Marker nicht gemessen, es wurden aber thromboembolische Ereignisse beobachtet. Eine Überwachung auf Anzeichen und Symptome einer Thrombose wird daher dringend empfohlen.*

*Andexanet alfa kann zusammen mit unterstützenden Standardmaßnahmen zur Blutstillung angewendet werden, die medizinisch angemessen sein sollten. Die Sicherheit von Andexanet alfa wurde nicht untersucht bei Patienten, die innerhalb von sieben Tagen vor*

*dem Blutungsereignis PPSB, rekombinanten Faktor VIIa oder Vollblut erhalten haben, da solche Patienten aus den klinischen Studien ausgeschlossen wurden. Eine Behandlung mit prokoagulatorischen Faktoren (z. B. PPSB mit drei oder vier Faktoren/aktivierte PPSB, rekombinanter Faktor VIIa, gefrorenes Frischplasma) und Vollblut soll wegen des Fehlens von Daten zur Kombination mit diesen Behandlungen außer bei zwingender Indikation vermieden werden.*

*Bei leichten oder mittelschweren Infusionsreaktionen ist eine sorgfältige Beobachtung eventuell ausreichend. Bei mittelschweren Symptomen kann eine kurze Unterbrechung oder Verlangsamung der Infusion mit Wiederaufnahme der Infusion nach Abklingen der Symptome erwogen werden. Ggf. kann Diphenhydramin gegeben werden.*

*Andexanet alfa hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.*

#### ***Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln***

*Es wurden mit Andexanet alfa keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.*

*Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.“*

## 5 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 04.05.2017 [Zugriff: 05.09.2018]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/am-nutzenv/gesamt.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/42/>.
3. Portola Pharmaceuticals. Trial of andexanet in ich patients receiving an oral FXa inhibitor: study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 02.09.2019 [Zugriff: 16.09.2019]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03661528>.
4. Portola Pharmaceuticals. A phase III/IV randomized clinical trial of andexanet alfa [andexanet alfa for injection] in acute intracranial hemorrhage in patients receiving an oral factor Xa inhibitor [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 16.09.2019]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2018-002620-17](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002620-17).
5. Connolly SJ, Crowther M, Eikelboom JW, Gibson CM, Curnutte JT, Lawrence JH et al. Full study report of andexanet alfa for bleeding associated with factor Xa inhibitors. *N Engl J Med* 2019; 380(14): 1326-1335.
6. Beyer-Westendorf J, Forster K, Pannach S, Ebertz F, Gelbricht V, Thieme C et al. Rates, management, and outcome of rivaroxaban bleeding in daily care: results from the Dresden NOAC registry. *Blood* 2014; 124(6): 955-962.
7. Beynon C, Sakowitz OW, Storzinger D, Orakcioglu B, Radbruch A, Potzy A et al. Intracranial haemorrhage in patients treated with direct oral anticoagulants. *Thromb Res* 2015; 136(3): 560-565.
8. Sholzberg M, Pavenski K, Shehata N, Cserti-Gazdewich C, Lin Y. Bleeding complications from the direct oral anticoagulants. *BMC Hematol* 2015; 15: 18.
9. Purrucker JC, Haas K, Rizos T, Khan S, Wolf M, Hennerici MG et al. Early clinical and radiological course, management, and outcome of intracerebral hemorrhage related to new oral anticoagulants. *JAMA Neurol* 2016; 73(2): 169-177.
10. Majeed A, Agren A, Holmström M, Bruzelius M, Chaireti R, Odeberg J et al. Management of rivaroxaban- or apixaban-associated major bleeding with prothrombin complex concentrates: a cohort study. *Blood* 2017; 130(15): 1706-1712.
11. Allison TA, Lin PJ, Gass JA, Chong K, Prater SJ, Escobar MA et al. Evaluation of the use of low-dose 4-factor prothrombin complex concentrate in the reversal of direct oral anticoagulants in bleeding patients. *J Intensive Care Med* 24.09.2018 [Epub ahead of print].

12. Engelbart JM, Zepeski A, Galet C, Policeni B, Skeete DA, Faine BA. Safety and effectiveness of factor eight inhibitor bypassing activity for direct oral anticoagulant-related hemorrhage reversal. *Am J Emerg Med* 2019; 37(2): 214-219.
13. Harrison SK, Garrett JS, Kohman KN, Kline JA. Comparison of outcomes in patients with intracranial hemorrhage on factor Xa inhibitors versus vitamin K antagonists treated with 4-factor prothrombin complex concentrate. *Proc (Bayl Univ Med Cent)* 2018; 31(2): 153-156.
14. Gerner ST, Kuramatsu JB, Sembill JA, Sprügel MI, Endres M, Haeusler KG et al. Association of prothrombin complex concentrate administration and hematoma enlargement in non-vitamin K antagonist oral anticoagulant-related intracerebral hemorrhage. *Ann Neurol* 2018; 83(1): 186-196.
15. Schenk B, Goerke S, Beer R, Helbok R, Fries D, Bachler M. Four-factor prothrombin complex concentrate improves thrombin generation and prothrombin time in patients with bleeding complications related to rivaroxaban: a single-center pilot trial. *Thromb J* 2018; 16: 1.
16. Milling TJ Jr, Clark CL, Feronti C, Song SS, Torbati SS, Fermann GJ et al. Management of factor Xa inhibitor-associated life-threatening major hemorrhage: a retrospective multi-center analysis. *Am J Emerg Med* 2018; 36(3): 396-402.
17. Schulman S, Gross PL, Ritchie B, Nahirniak S, Lin Y, Lieberman L et al. Prothrombin complex concentrate for major bleeding on factor Xa inhibitors: a prospective cohort study. *Thromb Haemost* 2018; 118(5): 842-851.
18. Testa S, Ageno W, Antonucci E, Morandini R, Beyer-Westendorf J, Paciaroni M et al. Management of major bleeding and outcomes in patients treated with direct oral anticoagulants: results from the START-Event registry. *Intern Emerg Med* 2018; 13(7): 1051-1058.
19. Arachchillage DRJ, Alavian S, Griffin J, Gurung K, Szydlo R, Karawitage N et al. Efficacy and safety of prothrombin complex concentrate in patients treated with rivaroxaban or apixaban compared to warfarin presenting with major bleeding. *Br J Haematol* 2019; 184(5): 808-816.
20. Berger K, Santibanez M, Lin L, Lesch CA. A low-dose 4F-PCC protocol for DOAC-associated intracranial hemorrhage. *J Intensive Care Med* 14.04.2019 [Epub ahead of print].
21. Green L, Tan J, Antoniou S, Alikhan R, Curry N, Everington T et al. Haematological management of major bleeding associated with direct oral anticoagulants: UK experience. *Br J Haematol* 2019; 185(3): 514-522.
22. Müller M, Eastline J, Nagler M, Exadaktylos AK, Sauter TC. Application of prothrombin complex concentrate for reversal of direct oral anticoagulants in clinical practice: indications, patient characteristics and clinical outcomes compared to reversal of vitamin K antagonists. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 2019; 27(1): 48.

23. Smith MN, Deloney L, Carter C, Weant KA, Eriksson EA. Safety, efficacy, and cost of four-factor prothrombin complex concentrate (4F-PCC) in patients with factor Xa inhibitor-related bleeding: a retrospective study. *J Thromb Thrombolysis* 2019; 48(2): 250-255.
24. European Medicines Agency. Ondexxya: European public assessment report [online]. 28.02.2019 [Zugriff: 14.10.2019]. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ondexxya-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ondexxya-epar-public-assessment-report_en.pdf).
25. Held C, Hylek EM, Alexander JH, Hanna M, Lopes RD, Wojdyla DM et al. Clinical outcomes and management associated with major bleeding in patients with atrial fibrillation treated with apixaban or warfarin: insights from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J* 2015; 36(20): 1264-1272.
26. Hankey GJ, Stevens SR, Piccini JP, Lokhnygina Y, Mahaffey KW, Halperin JL et al. Intracranial hemorrhage among patients with atrial fibrillation anticoagulated with warfarin or rivaroxaban: the rivaroxaban once daily, oral, direct factor Xa inhibition compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and embolism trial in atrial fibrillation. *Stroke* 2014; 45(5): 1304-1312.
27. Portola Netherlands. Fachinformation Ondexxya 200 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung [Stand: Juni 2019]. 2019.
28. Altevers J, Seidel K, König C, Braun S. Analyse von Blutungen bei Patienten unter Therapie mit Rivaroxaban/Apixaban anhand von GKV-Routinedaten zur Unterstützung des Moduls 3 des AMNOG Dossiers zur frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V für Andexanet alfa (Ondexxya). 2019.
29. Cunningham A, Stein CM, Chung CP, Daugherty JR, Smalley WE, Ray WA. An automated database case definition for serious bleeding related to oral anticoagulant use. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2011; 20(6): 560-566.
30. Cunningham A, Stein CM, Chung CP, Daugherty JR, Smalley WE, Ray WA. Supplemental results for an automated database case definition for serious bleeding related to oral anticoagulant use [online]. 21.12.2010 [Zugriff: 10.09.2019]. URL: [https://onlinelibrary.wiley.com/action/downloadSupplement?doi=10.1002%2Fpds.2109&file=PDS\\_2109\\_sm\\_Supp-Appendix1.doc](https://onlinelibrary.wiley.com/action/downloadSupplement?doi=10.1002%2Fpds.2109&file=PDS_2109_sm_Supp-Appendix1.doc).
31. Bundesministerium für Gesundheit. Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung 2005 bis 2018: Kennzahlen und Faustformeln [online]. [Zugriff: 07.08.2019]. URL: [https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen\\_Daten/KF2018Bund\\_Juni-2018.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2018Bund_Juni-2018.pdf).

## **Anhang A – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)**

### **Externe Sachverständige**

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“. Das Formblatt ist unter [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de) abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

<b>Name</b>	<b>Frage 1</b>	<b>Frage 2 / Ergänzende Frage</b>	<b>Frage 3 / Ergänzende Frage</b>	<b>Frage 4 / Ergänzende Frage</b>	<b>Frage 5</b>	<b>Frage 6</b>	<b>Frage 7</b>
Ostermann, Helmut	nein	ja/nein	ja/nein	nein / nein	nein	nein	nein

### **Eingebundene Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen**

Für die Bewertung war die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“ wurden folgende Fragen gestellt:

*Frage 1:* Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband angestellt, für diese selbständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig? (Zu den oben genannten Einrichtungen zählen beispielsweise auch Kliniken, Einrichtungen der Selbstverwaltung, Fachgesellschaften, Auftragsinstitute)

*Frage 2:* Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband direkt oder indirekt beraten (z. B. als Gutachter, Sachverständiger, Mitglied eines Advisory Boards, Mitglied eines Data Safety Monitoring Boards (DSMB) oder Steering Committees)?

*Ergänzende Frage zu Frage 2:* Haben Sie das von der Nutzenbewertung betroffene Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Arzneimittels direkt oder indirekt beraten?

*Frage 3:* Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

*Ergänzende Frage zu Frage 3:* Haben Sie von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

*Frage 4:* Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischem Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

*Ergänzende Frage zu Frage 4:* Haben Sie persönlich abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit jemals von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden

Produkts finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

*Frage 5:* Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

*Frage 6:* Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt oder eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

*Frage 7:* Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer Leitlinie oder Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht eines unvoreingenommenen Betrachters als Interessenkonflikt bewertet werden können (z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen)?